

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. März 2001 (29.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/21619 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 475/08, A61K 31/519, A61P 9/00, C07D 239/50

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): VASOPHARM BIOTECH GMBH & CO. KG [DE/DE]; Sedanstrasse 27, 97082 Würzburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08833

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. September 2000 (11.09.2000)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PFLEIDERER, Wolfgang [DE/DE]; Lindauer Strasse 47, 78464 Konstanz (DE). SCHMIDT, Harald [DE/DE]; Langes Gräthlein 26, 97078 Würzburg (DE). FRÖHLICH, Lothar [DE/DE]; Amalienstrasse 5, 97072 Würzburg (DE). KOTSONIS, Peter [DE/DE]; Sandweg 1, 97078 Würzburg (DE). TAGHAVI-MOGHADAM, Shahriyar [IR/DE]; Schottenstrasse 71, 78462 Konstanz (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

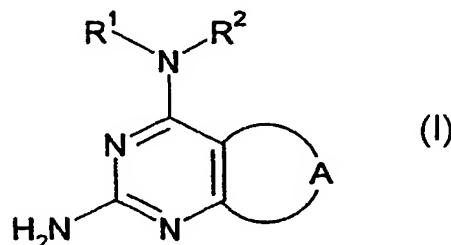
(74) Anwalt: ACKERMANN, Joachim; Postfach 11 13 26, 60048 Frankfurt am Main (DE).

(30) Angaben zur Priorität:
199 44 767.5 17. September 1999 (17.09.1999) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: N-SUBSTITUTED 4-AMINOPTERIDINES, SYNTHESIS AND USE THEREOF AS PHARMACEUTICAL AGENT

(54) Bezeichnung: N-SUBSTITUIERTE 4-AMINOPTERIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



A1

WO 01/21619

(57) Abstract: Compounds of formula (I), where preferably: A = a bridge of partial formula (II) or (III), R¹ and R² = independently (substituted) alkyl, aryl or aralkyl, or together form a heterocycle, R³ = H, -CO-Alkyl, or -CO-Aryl, R⁴ = Aryl, -CO-O-Aryl or -CO-Aryl and R⁵ = H, are potent inhibitors of NO-synthase and are suitable as pharmaceutical agents for prophylaxis and treatment of disease states associated with a disturbed NO metabolism.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) in der bevorzugt A für eine Verbrückung der Form (II) ODER (III) steht, R¹ und R² unabhängig voneinander (substituiertes) Alkyl, Aryl oder Aralkyl oder zusammen einen Heterozyklus bilden, R³ für Wasserstoff, -CO-Alkyl, oder -CO-Aryl, R⁴ Aryl, -CO-O-Aryl oder -CO-Aryl und R⁵

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY



- (81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

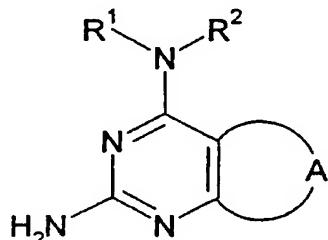
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Wasserstoff bedeuten, sind potente Hemmstoffe der NO-Synthase und eignen sich als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie von Krankheiten, die mit einem gestörten NO-Haushalt in Zusammenhang stehen.

- 5 N-substituierte 4-Aminopteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Beschreibung

- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft N-substituierte 4-Aminopteridine der nachstehenden allgemeinen Formel, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten deren Ursache ein gestörter Stickstoffmonoxid-Haushalt ist.



15

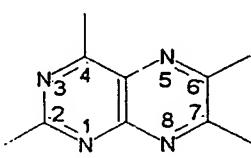
Stickstoffmonoxid (NO) ist ein ubiquitärer Träger physiologischer und pathophysiologischer Funktionen (S. Moncada et al. *Pharmacol. Rev.* 43 (1991), 109-142). Es wirkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und ist auf diese Weise maßgeblich an 20 der Regulation des Blutdrucks und der Proliferation von Gefäßwandzellen beteiligt; es steuert über eine Hemmung der Thrombocytenaggregation die Blutgerinnung und ist im Gehirn und Rückenmark als Neuromodulator involviert. In den NANC-Nerven des peripheren Nervensystems fungiert NO ebenfalls als Botenstoff. Die zelltoxische Wirkung des NO wird von Macrophagen und einer Vielzahl anderer Zellen für die Infektionsabwehr 25 genutzt, spielt aber auch eine Rolle in der Entzündungsreaktion und Autoimmunreaktion.

Endogenes NO wird mit Hilfe dreier verschiedener NO-Synthase-Isoenzyme aus Arginin gebildet (Kershaw, *Ann. Rep. Med. Chem.* 27 (1992) 69). Alle Isoenzyme benötigen NADPH, Flavinadenindinucleotid, Flavinmononucleotid und Tetrahydrobiopterin als 30 Cofaktoren. Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Lokalisation im Organismus, ihrer

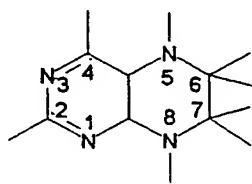
Regulierbarkeit durch Ca^{2+} /Calmodulin sowie ihrer Induzierbarkeit durch Endotoxine und Cytokine. Die konstitutiven, calciumabhängigen NO-Synthasen finden sich beispielsweise im Endothel (Typ III) und im Gehirn (Typ I) und sind dort in die Regulation von Blutdruck- und Gerinnung bzw. in Reizleitungsprozesse involviert. Die zytokin-
5 induzierbare, calciumunabhängige Isoform (Typ II) tritt in Macrophagen, Glattmuskelzellen und Hepatocyten auf. Sie ist in der Lage über einen langen Zeitraum relativ große Mengen NO zu produzieren und wird für entzündliche und Autoimmun-
Prozesse und die zelltoxische Aktivität der Macrophagen verantwortlich gemacht.

- 10 Ein gestörter NO-Haushalt hat schwerwiegende Erkrankungen und Schädigungen zur Folge. So führt die exzessive Bildung von NO im septischen oder hämorrhagischen Schock zu massiven pathologischen Blutdruckabfällen. Übersteigerte NO-Produktion ist z.B. an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie Typ-1-Diabetes sowie von Atherosklerose beteiligt und mitverantwortlich für die Glutamat-induzierte Neurotoxizität
15 nach cerebraler Ischämie. Hohe NO-Konzentrationen können darüber hinaus durch Desaminierung von Cytosin zu DNA-Schädigungen und Krebs führen. Eine selektive Hemmung der an den jeweiligen Krankheitsbildern beteiligten NO-Synthasen eignet sich deshalb zur Behandlung und Vorbeugung der genannten Krankheiten.
- 20 Nur wenige Vertreter N-substituierter 4-Aminopterine sind bisher in der chemischen Literatur bekannt. Alle diese Vertreter enthalten entweder einen von Wasserstoff verschiedenen Substituenten in der 7-Position des Pterin-Gerüsts oder einen der Folsäure analogen Aminobenzoylglutamat-Rest in der 6-Position des Pterin-Gerüsts (siehe nachfolgende Formeln (a) und (b) bezüglich Pterin-Gerüst).

25



(a)



(b)

- 30 Über die pharmakologische Wirkung N-substituierter 4-Aminopterine existiert nur äußerst wenig Information: Dewey et al. (Biochem. Pharmacol. 23 (1974) 773) und Weinstock et al. (J. Med. Chem. 11 (1968) 573) berichten von einer potentiell diuretischen Wirkung von 2,7-Diamino-4-methylamino-6-phenylpteridin, Roth et al. (J. Am. Chem. Soc. 73 (1951) 1914) bestimmten die antagonistische Wirkung verschiedener folsäureanaloger (2-Amino-

4-alkylamino-pteridin-6-ylmethyl)-aminobenzoylglutamate auf S.faecalis R. Die Wirkung dieser Derivate, die von den Autoren als "schwach" charakterisiert wird, dürfte in hohem Maße an das Vorhandensein des für solche Wirkstoffe typischen Aminobenzoylglutamats in der 6-Position des Pteridins zurückzuführen sein.

5

Die Verwendung von Pterin-Analoga zur Hemmung der NO-Synthase (NOS) wurde in der Literatur bislang ebenfalls nur wenig diskutiert. Die Mehrzahl aller publizierten pharmakologischen Ansätze zur NOS-Hemmung basieren auf einer kompetitiven Beeinflussung der Substrat-Bindungsstelle des Enzyms für L-Arginin über Substratanaloga (siehe etwa E.S. Furfine et al. J. Biol. Chem. 269 (1994) 26677).

Als weitere potentielle NO-Synthase-Hemmer wurden in der Literatur N-Iminoethylornithin (Mc Call et al., Br. J. Pharmacol. 102 (1991) 234), Aminoguanidin (T.P. Misko et al., Eur. J. Pharmacol., 233 (1993) 119, EP547588-A1) und 7-Nitroindazol (P.K. Moore et al., Br. J. Pharmacol. 108 (1993) 296) diskutiert.

Die Wirkung einfacher 6R-5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin-Analoga (BH_4 -Analoga) auf die NO-Produktion wurde von Stuehr et al. (J. Biol. Chem. 264 (1989) 20496), Giovanelli et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. 88 (1991) 7091), Mülsch und Busse (J. Cardiovasc. Pharmacol. 17 (1991) S52), Sakai et al. (Mol. Pharmacol. 43 (1992) 6), Werner et al. (FEBS Letters 305 (1992) 160), Wachter et al. (Biochem. J. 289 (1993) 357) sowie von Hevel und Marletta (Biochemistry 31 (1992) 7160) untersucht. Danach sind 6S- BH_4 , 7-R/S- BH_4 , 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin und Dihydrobiopterin in der Lage, den natürlichen Cofaktor teilweise zu ersetzen. Biopterin, 6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin, Tetrahydrofolsäure, Dihydrofolsäure, Folsäure, Tetrahydronopterin, Dihydronopterin, Neopterin, Methotrexat, Pterin, 6-Hydroxymethylpterin, Xanthopterin und Isoxanthopterin zeigten keine signifikanten Effekte. Nur mit 5-Deaza-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin konnte eine schwache Hemmung der NO-Synthase erreicht werden. Overfeld et al. (Br. J. Pharmacol., 107 (1992) 1008) beobachteten in intakten alveolaren Rattenmacrophagen eine Hemmung der NO-Produktion durch BH_4 und Sepiaopterin, die vermutlich auf einem feed back-Mechanismus beruht. Pterin-6-carbonsäure zeigte in diesen Tests keine Wirkung.

Bömmel et al. (J. Biol. Chem. 273 (1998) 33142 und Portland Press Proc. 15 (1998) 57) verwendeten Pterine und photolabile Pterinderivate zur Charakterisierung der Tetrahydrobiopterin-Bindungsstelle der NO-Synthase.

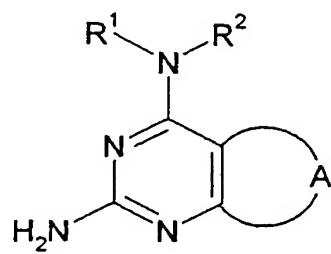
5 Die Verwendung von Pteridinonen zur Hemmung der NO-Synthase wird in WO-A-94/14780 offengelegt. EP-A-0,760,818 und EP-A-0,760,664 beschreiben die Verwendung einer Reihe unterschiedlich substituierter Pteridine und Tetrahydropteridine zur Hemmung der NO-Synthase. Die darin beschriebenen Pterine und Pteridine sind jedoch hinsichtlich einiger Eigenschaften, wie Aktivität, Selektivität für bestimmte NO-Synthase-Isoformen
10 und Löslichkeit weiterhin verbessерungsbedürftig.

Pfeiffer et al. (Biochem. J. 328 (1997) 349) beschreiben 4-Aminobiopterin als Hemmstoff der NO-Synthase (Biochem. J., 328 (1997) 349). Diese Verbindungen wiesen u.a. eine freie Amino-Gruppe in 4-Position und eine im Vergleich zum natürlichen Cofaktor unveränderte Seitenkette in 6-Position auf. Kürzlich gelöste Röntgenstrukturen (B. R. Crane et al., Science 279 (1998) 2121) zeigen Wechselwirkungen dieser Verbindungen mit NO-Synthase.
15

Überraschend wurde nun gefunden, daß insbesondere Pteridine, deren Aminogruppe in 4-Position durch Substituenten, bevorzugt durch Alkylierung bzw. Dialkylierung, weitgehend blockiert ist und die in 6-Position eine vorwiegend lipophile Gruppe tragen, potente Hemmstoffe der NO-Synthase sind und als solche zur Behandlung von Krankheiten, die mit einem erhöhten NO-Spiegel in Verbindung stehen, verwendet werden können.
25

Die Pterine der allgemeinen Formel I stellen im Vergleich zu den in EP 0 760 818 und EP 0 760 664 offengelegten Pterinen vor allem in Hinblick auf die NO-Synthase hemmende Wirkung, Isoformselektivität und die nachhaltig verbesserten Löslichkeitseigenschaften einen erheblichen und in jeder Hinsicht überraschenden Fortschritt dar.
30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

5 wobei

A für eine Verbrückung der Form



10 steht,

R¹ für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, vorzugsweise (C₁-C₁₀)-Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, vorzugsweise (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Alkylaryl, vorzugsweise (C₁-C₃)-Alkylaryl oder Arylalkyl steht, wobei die organischen Reste, vorzugsweise die Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten, vorzugsweise durch Substituenten R⁶, substituiert sein können,

R² unabhängig von R¹ für Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, vorzugsweise (C₁-C₁₀)-Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, vorzugsweise (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Alkylaryl, vorzugsweise (C₁-C₃)-Alkylaryl, oder Arylalkyl steht, wobei die organischen Reste, vorzugsweise die Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten, vorzugsweise durch Substituenten R⁶, substituiert sein können,

R¹ und R², zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 3-8 gliedrigen Ring bilden können, der wahlweise 0, 1 oder 2 weitere Heteroatome aus der Reihe N, O,

S enthalten kann, und der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten, vorzugsweise Resten R⁶ substituiert ist,

R³ für Wasserstoff, -CO-Alkyl, vorzugsweise -CO-(C₁-C₇)-Alkyl, -CO-Alkylaryl,
5 vorzugsweise -CO-(C₁-C₃)-Alkylaryl oder -CO-Aryl steht,

R⁴ für Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, vorzugsweise (C₁-C₁₀)-Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, vorzugsweise (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Alkylaryl, vorzugsweise (C₁-C₃)-Alkylaryl, Arylalkyl, -CO-O-Alkyl, vorzugsweise -CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, -CO-O-Aryl, -CO-Alkyl, vorzugsweise -CO-(C₁-C₅)-Alkyl oder -CO-Aryl steht, wobei die organischen Reste, vorzugsweise die Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten, insbesondere durch Substituenten R⁷, substituiert sein können,
10

15 R⁵ unabhängig von R³ für Wasserstoff, -CO-Alkyl, vorzugsweise -CO-(C₁-C₇)-Alkyl, -CO-Alkylaryl, vorzugsweise -CO-(C₁-C₃)-Alkylaryl oder -CO-Aryl steht,

20 R⁶ für -F, -OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-Phenyl, -O-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-CO-Aryl, -NR⁸R⁹, Oxo, Phenyl, -CO-(C₁-C₅)-Alkyl, -CF₃, -CN, -CONR⁸R⁹, -COOH, -CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, -CO-O-Aryl, -S(O)_n-(C₁-C₅)-Alkyl, -SO₂-NR⁸R⁹,

25 R⁷ unabhängig von R⁶ eine der Bedeutungen von R⁶ hat,

R⁸ für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise (C₁-C₅)-Alkyl steht,

25 R⁹ für Wasserstoff, Alkyl, vorzugsweise (C₁-C₅)-Alkyl oder Aryl, vorzugsweise Phenyl steht,

30 Aryl vorzugsweise für Phenyl, Naphtyl oder Heteroaryl steht, die unsubstituiert oder substituiert sein können, beispielsweise durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Alkyl, vorzugsweise (C₁-C₅)-Alkyl, Phenyl, -OH, -O-Alkyl, vorzugsweise -O-(C₁-C₅)-Alkyl, Alkylendioxy, vorzugsweise (C₁-C₂)-Alkylendioxy, -NR⁸R⁹, -NO₂, -CO-(C₁-C₅)-Alkyl, -CF₃, -

CN, -CONR⁸R⁹, -COOH, -CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, -S(O)_n-(C₁-C₅)-Alkyl, -SO₂-NR⁸R⁹ substituiert sein können,

Heteraryl für einen 5- bis 7-gliedrigen ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder
5 mehrerer Heteroatome aus der Reihe O, N, S enthält,

n für 0, 1 oder 2 steht,

in allen ihren stereoisomeren und tautomeren Formen und Mischungen davon in allen
10 Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze, Hydrate, und Ester.

Können Gruppen oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

15 Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen oder in Aminogruppen, oder wenn sie substituiert sind. Alkylreste enthalten üblicherweise ein bis zwanzig Kohlenstoffatome, vorzugsweise ein bis zehn Kohlenstoffatome.

20 Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, secButyl, tert-Butyl, Neopentyl, 3,3-Dimethylbutyl.

25 Beispiele für Alkenylreste sind geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten. Alkenylreste enthalten üblicherweise zwei bis zwanzig Kohlenstoffatome und ein oder zwei Doppelbindungen, vorzugsweise zwei bis zehn Kohlenstoffatome und eine Doppelbindung.

30 Beispiele für Alkinylreste sind geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste, die eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten. Alkinylreste enthalten üblicherweise zwei bis zwanzig Kohlenstoffatome und ein oder zwei Dreifachbindungen, vorzugsweise zwei bis zehn Kohlenstoffatome und eine Dreifachbindung.

Beispiele für Alkenylreste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest und der 2-Methyl-2-propenylrest.

Beispiele für Alkinylreste sind der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 5 3-Butinylrest.

Cycloalkylreste sind gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die üblicherweise drei bis acht Ring-Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise fünf oder sechs Ring-Kohlenstoffatome. Cycloalkylreste können ihrerseits substituiert sein.

10

Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die alle auch zum Beispiel durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene (C₁-C₄)-Alkylreste, insbesondere durch Methyl, substituiert sein können. Beispiele für solche substituierten Cycloalkyireste sind 4-Methyliccyclohexyl, oder 15 2,3-Dimethylcyclopentyl.

Cycloalkenylreste sind ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die üblicherweise drei bis acht Ring-Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise fünf oder sechs Ring-Kohlenstoffatome. Vorzugsweise weisen Cycloalkenylreste eine Doppelbindung im Ringsystem 20 auf. Cycloalkenylreste können ihrerseits substituiert sein.

Cycloalkylalkylreste sind gesättigte Kohlenwasserstoffe, die sich von einer Cycloalkyl-substituierten Alkylgruppe ableiten. Üblicherweise weist die Cycloalkylgruppe fünf bis sechs Ring-Kohlenstoffatome auf. Beispiele für Cycloalkylalkylreste sind Cyclopentylmethyl, Cyclopentylethyl, Cyclohexylethyl und insbesondere Cyclohexylmethyl. 25 Cycloalkylalkylreste können ihrerseits substituiert sein.

Aryl steht für einen carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Rest, vorzugsweise für Phenyl, Naphtyl oder Heteroaryl. Arylreste können unsubstituiert oder 30 substituiert sein. Substituenten sind ein oder mehrere gleiche oder verschiedene einwertige organische Reste, beispielsweise oder aus der Reihe Halogen, Alkyl, Phenyl, -OH, -O-Alkyl, Alkylendioxy, -NR⁸R⁹, -NO₂, -CO-(C₁-C₅)-Alkyl, -CF₃, -CN, -CONR⁸R⁹, -COOH, -CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, -S(O)_n-(C₁-C₅)-Alkyl, -SO₂-NR⁸R⁹.

Alkylaryl steht für einen alkylsubstituierten Arylrest, vorzugsweise für (C_1 - C_3)-Alkylaryl, insbesondere Methylphenyl.

Arylalkyl steht für einen Arylsubstituierten Alkylrest, vorzugsweise für Phenylmethyl oder 5 2-Phenylethyl.

Heteroaryl oder ein heterocyclischer aromatischer Rest steht vorzugsweise für einen 5- bis 7-gliedrigen ungesättigten Heterocyclus, der ein oder mehrerer Heteroatome aus der Reihe O, N, S aufweist.

10

Beispiele für Heteroaryle von denen sich in den Verbindungen der Formel I vorkommende Reste ableiten können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Oxazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2-Thiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Thiopyran, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 15 1,2,4,5-Tetrazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, 1,3-Oxazepin oder 1,3-Thiazepin.

20

Die von diesen Heterocyclen abgeleiteten Reste können über jedes geeignete Kohlenstoffatom gebunden sein. Stickstoffheterocyclen, die an einem Ring-Stickstoffatom ein Wasserstoffatom (oder einen Substituenten) tragen, zum Beispiel Pyrrol, Imidazol, etc., können auch über ein Ring-Stickstoffatom gebunden sein, insbesondere, wenn der betreffende Stickstoffheterocyclus an ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Ein Thienylrest kann beispielsweise als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furanrest als 2-25 Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

30 R^1 ist bevorzugt Wasserstoff, (C_2 - C_4)-Alkyl, das durch einen oder mehrere Substituenten R^6 substituiert sein kann, (C_1 - C_2)-Alkylaryl, besonders bevorzugt steht R^1 für Arylmethyl

10

R² ist bevorzugt (C₂-C₄)-Alkyl, das durch einen oder mehrere Substituenten R⁶ substituiert sein kann, (C₁-C₂)-Alkylaryl, besonders bevorzugt steht R² für Arylmethyl

5 darüberhinaus bilden R¹ und R² bevorzugt zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-7-gliedrigen Ring, der vorzugsweise kein oder nur ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O, S enthält. Ganz besonders bevorzugte Ringe dieser Art sind Pyrrolidin, Piperidin, Morphin, Dimethylmorpholin, Thiomorpholin oder N-(C₁-C₂)-Alkylpiperazin, wobei diese Ringe selbst auch 10 substituiert sein können, beispielsweise durch -OH, -O-(C₁-C₃)-Alkyl, -NR⁸R⁹ oder -COOH.

R³ ist bevorzugt Wasserstoff, CO-(C₁-C₃)-Alkyl oder CO-Aryl, ganz besonders bevorzugt steht R³ für Wasserstoff.

15 R⁴ steht bevorzugt für Aryl, (C₁-C₅)-Alkyl, das durch einen oder mehrere Substituenten R⁷ substituiert sein kann, oder -CO-O-Aryl. Besonders bevorzugte Reste R⁴ sind Aryl und 1,2-Dihydroxypropyl.

20 R⁵ steht bevorzugt für Wasserstoff.

R⁶ steht bevorzugt für -OH, -O-(C₁-C₃)-Alkyl, -NR⁸R⁹ oder -COOH.

25 R⁷ steht bevorzugt für -OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, Phenoxy, Oxo, besonders bevorzugt für -OH, Decyloxy und Phenoxy.

Aryl ist bevorzugt Phenyl, Thiophenyl, Furyl und Pyridyl, besonders bevorzugt ist Phenyl, die alle wie beschrieben substituiert sein können. Bevorzugte Substituenten sind (C₁-C₃)-Alkyl, Halogen und (C₁-C₃)-Alkyloxy und (C₁-C₂)-Alkylendioxy. Die bevorzugte Anzahl von Substituenten an Arylresten ist 0,1 oder 2; Phenylsubstituenten befinden sich vorzugsweise in der meta- oder para-Position, im Falle zweier Substituenten in der 3- und 4-Position.

n steht bevorzugt für 0 und 2

- In Bezug auf sogenannte Struktur-Wirkungsbeziehungen ist festzuhalten, daß hier insbesondere die 4- und die 6-Position des Pterin-Gerüsts von Bedeutung zu sein scheinen.
- Bei den Tetrahydropterinen (vergl. Formel (b)) erhöhen z.B. großvolumige Substituenten 5 in 6-Position, wie z.B. substituiertes Phenyl, die Aktivität der Wirkstoffe. Bei den aromatischen Strukturen (vergl. Formel (a)) ist eine Aktivitätserhöhung bevorzugt dann zu beobachten, wenn der Aminosubstituent in 4-Position dialkyliert bzw diaralkyliert ist und die 6-Position aryliert ist.
- 10 Die Erfindung umfaßt alle möglichen Enantiomeren und Diastereomere der Verbindungen der allgemeinen Formel I, ebenso Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen.
- 15 Enantiomere werden also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen von der Erfindung umfaßt. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie werden sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen in allen Verhältnissen von der Erfindung umfaßt. Die Herstellung von 20 einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines Stereoisomeren- 25 gemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.
- 30 Die Erfindung umfaßt auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind

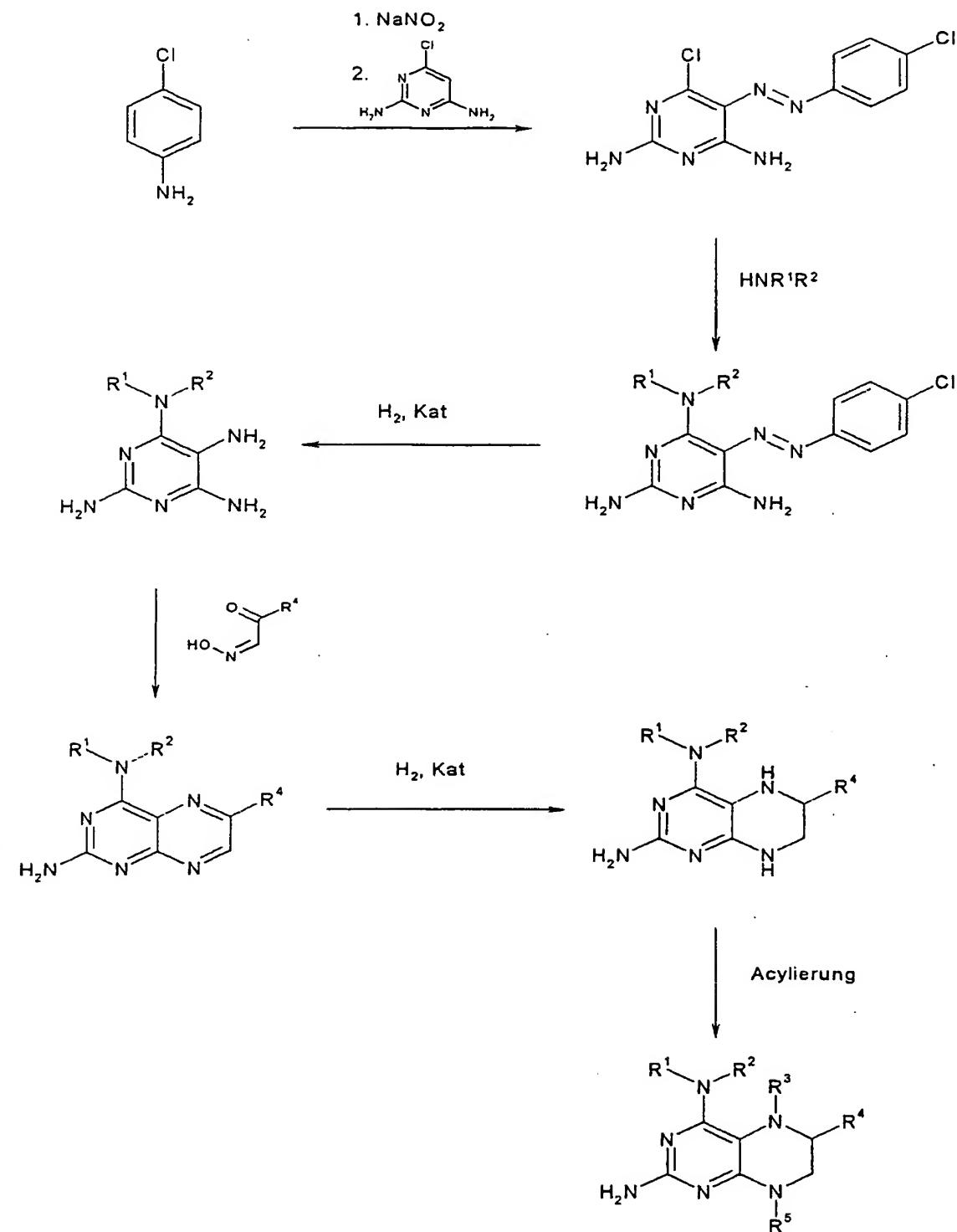
Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren.

5 Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,
10 Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoësäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylsuccinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw.

15 Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung.

20 Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen. Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der
25 Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I wie zum Beispiel Ester, und Pro-Drugs und aktive Metabolite.

Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I können gemäß folgendem Syntheseschema



erhalten werden:

Das Schema wird nachfolgend näher erläutert:

Zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird 2,6-Diamino-4-chlor-5-p-chlorphenylazopyrimidin (II) in Substanz oder in einem Lösungsmittel wie etwa DMF,

Toluol oder Tetrahydrofuran mit einem 2-20-fachen Überschuß eines Amins der allgemeinen Formel HNR¹R² (III) bei einer Temperatur, die vorzugsweise zwischen Raumtemperatur (RT) und dem Siedepunkt des Lösungsmittels liegt, umgesetzt Alternativ kann die Umsetzung auch mit einer äquimolaren Menge des Amins in Gegenwart einer Hilfsbase wie etwa Triethylamin oder Hünig-Base vorgenommen werden.

Die resultierenden 2,6-Diamino-4-(subst.-amino)-5-p-chlorphenylazopyrimidine (IV) werden in einem Lösungsmittel wie etwa Methanol, Ethanol oder Wasser, vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie etwa HCl oder Essigsäure, oder in Gegenwart einer Base, wie etwa Ammoniak, mit Hilfe eines Katalysators wie etwa Raney-Nickel, Platindioxid oder Palladium auf Kohle bei einem Wasserstoffdruck zwischen 1 und 200atm hydriert.

Die auf diese Weise erhaltenen 2,5,6-Triamino-4-(subst.-amino)-pyrimidine (V) werden sodann in einem Lösungsmittel wie etwa Methanol, Ethanol, DMF oder Wasser mit dem jeweiligen, den Rest R⁴ enthaltenden Glyoxalmonoxim (VI) vermischt und diese Mischung bis zur vollständigen Umsetzung bei einer Temperatur, die zwischen RT und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels liegt gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension oder Lösung mit einer Base wie etwa Ammoniak basisch gestellt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

20

Eine Lösung des resultierenden Pteridins wird in einem Lösungsmittel wie THF, Methanol oder Ethanol unter Zuhilfenahme eines Katalysators wie etwa Raney-Nickel, Platindioxid oder Palladium auf Kohle bei einem Wasserstoffdruck zwischen 1 und 200atm hydriert.

25

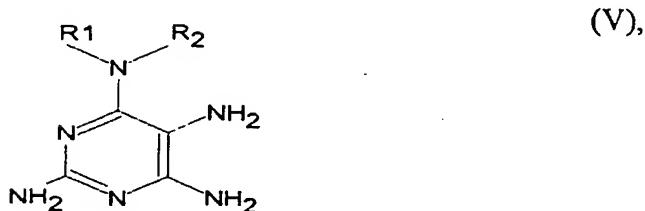
Die weitere Derivatisierung zur Einführung der Substituenten R³ und/oder R⁴ kann nach den dem Fachmann bekannten Standardverfahren für Acylierungen vorgenommen werden.

Die o.g. Reaktionen zur Herstellung von 4-Aminopteridinderivaten sind grundsätzlich beispielsweise in WO-A-97/21711 beschrieben.

30

Das o.g. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel V sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung



Darin besitzen R¹ und R² die weiter oben definierte Bedeutung.

10

Krankheiten, die durch einen erhöhten NO-Spiegel entstehen und die somit erfindungsgemäß mit Verbindungen der allgemeinen Formel I behandelt werden können bzw. denen mit diesen vorgebeugt werden kann, sind insbesondere pathologische Blutdruckabfälle, wie sie beim septischen oder hämorrhagischen Schock, bei der 15 Tumorthерапie mit Cytokinen oder bei der Leberzirrhose auftreten oder Autoimmunerkrankungen, wie Typ I Diabetes sowie Atherosklerose. Des Weiteren entzündliche Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und insbesondere Colitis ulcerosa, sowie insulinabhängige Diabetes mellitus und Transplantatabstoßungsreaktionen.

20 Auch die folgenden Erkrankungen stehen im Zusammenhang mit einer gesteigerten Produktion von Stickstoffmonoxid und können erfindungsgemäß behandelt werden. Im Bereich Herz-Kreislauf sind dies Atherosklerose, postischämische Reperfusionsschäden, Myokarditis auf der Grundlage einer Coxsackie-Virus-Infektion und Kardiomyopathie; im Bereich Zentrales Nervensystem Neuritisformen, Enzephalomyelitiden, virale 25 neurodegenerative Erkrankungen, Morbus Alzheimer, Hyperalgesie, Epilepsie und Migräne; im Bereich Niere akutes Nierenversagen sowie Glomerulonephritis.

Außerdem sind auch Behandlungen im Bereich des Magens und des Uterus/Plazenta sowie eine Beeinflussung der Motilität der Spermien Anwendungsgebiete für Verbindungen der 30 allgemeinen Formel I.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze, Hydrate, Ester und Addukte können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder zusammen 35 mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist

daher insbesondere auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren physiologisch verträglichen Salzen, Hydraten und Estern zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheitsbilder sowie die Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Absenkung oder
5 Normalisierung eines NO-Spiegels.

Ebenso ist Gegenstand der Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch verträglichen Salze, Hydrate und Ester zur Hemmung der NO-Synthase, ihre Verwendung zur Therapie oder Prophylaxe der vorstehend genannten
10 Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Normalisierung eines gestörten NO-Haushalts.

Ebenso umfaßt sind Arzneimittel, die die Verbindungen der Formel I, ihre physiologisch verträglichen Salze, Ester und Hydrate und Ester allein, in Mischungen untereinander oder zusammen mit anderen Wirkstoffen neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen enthalten.

15 Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise: β-Rezeptorenblocker, wie z.B. Propranolol, Pindolol, Metoprolol; Vasodilatatoren, wie z.B. Carbocromen; Beruhigungsmittel, wie z.B. Barbituresäurederivate, 1,4-Benzodiazepine und Meprobamat; Diuretica, wie z.B. Clororthiazid; das Herz tonisierende Mittel, wie z.B.
20 Digitalispräparate; blutdrucksenkende Mittel, wie z.B. Hydralazin, Dihydralazin, ACE-Hemmer, Prazosin, Clonidin, Rauwolfia-Alkaloide; Mittel, die den Fettsäurespeigel im Blut senken, wie z.B. Bezafibrat; Fenofibrat; Mittel für die Thromboseprophylaxe, wie z.B. Phenprocoumon; entzündungshemmende Substanzen, wie etwa Corticosteroide; Salicylate, oder Propionsäure-derivate, wie beispielsweise Ibuprofen; Antibiotika, wie z.B.
25 Penicilline oder Cephalosporine; NO-Donoren, wie z.B. organische Nitrat- oder Sydnonimine.

Arzneimittel gemäß der vorliegenden Erfindung können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapseln, wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum Beispiel die perkutane oder topische

Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Medikamente kann nach den bekannten Standardverfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate erfolgen.

Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, Ester und Hydrate zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Die pharmazeutischen Präparate enthalten eine therapeutisch oder prophylaktisch wirksame Dosis der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze, Ester und Hydrate, die normalerweise 0.5 bis 90 Gewichtsprozent des pharmazeutischen Präparats ausmacht.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapselfen kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle etc. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze, Ester und Hydrate können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes, Esters oder Hydrats davon, hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen, davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung der angestrebten Wirkung angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0.2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze.

Die Verbindungen der Formel I hemmen die verschiedenen Isoformen der NO-Synthase vornehmlich durch Bindung in der Tetrahydrobiopterin-Bindungstasche des Enzyms. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Hemmung der NO-Synthase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke, zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zellproben oder Gewebsproben. Ferner können die Verbindungen der

Formel I und ihre Salze, Ester oder Hydrate als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.

Beispiele

5

Nachfolgende Herstellvorschriften und Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie einzuschränken:

2,6-Diamino-4-chloro-5-p-chlorophenylazopyrimidin

10 Eine Lösung aus p-Chloranilin (25.5 g, 0.2 moles) in 6 N HCl (100 mL) wurde auf 0-5°C abgekühlt und anschließend eine Lösung aus NaNO₂ (13.8 g, 0.2 moles) in Wasser (40 ml) unter Rühren zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe, wurde die Lösung weitere 15 min gerührt und der Reaktionsverlauf mit Hilfe von Jodstärkepapier (Blaufärbung) überprüft. Durch Zugabe von Harnstoff (5 g) wurde der Überschuss an HNO₂ zerstört. Die 15 Diazonium-Salz-Lösung wurde in eine Lösung von 2,6-Diamino-4-chlorpyrimidin (26.0 g, 0.18 moles) in Wasser (500 mL) gegossen und für 30 min gerührt. Anschließend wurde Kaliumacetat (70 g) zugegeben und die Mischung wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit H₂O gewaschen und im Exsikkator unter Vakuum über P₄O₁₀ getrocknet. Ausbeute: 44.0 g (81%) gelber 20 Feststoff. Umkristallisation aus DMF/H₂O. Smp.: 268°C.

2,6-Diamino-4-alkylamino-5-p-chlorophenylazopyrimidine

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

25

Eine Lösung von 2,6-Diamino-4-chlor-5-p-chlorphenylazopyrimidin (5.0 g, 16.6 mmol) und 10g des Amins in DMF (50 mL) wurde in einem Ölbad bei 70°C für 5 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser (50 mL) wurde abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus EtOH oder Aceton/Wasser umkristallisiert.

30

Auf diese Weise wurden erhalten:

- 1.) 2,6-Diamino-4-diethylamino-5-p-chlorphenylazopyrimidin, Smp.: 145-148°C

2.) 2,6-Diamino-4-dibenzylamino-5-p-chlorphenylazopyrimidin, Smp.: 185-186°C.

3.) 2,6-Diamino-4-(morpholin-4-yl)-5-p-chlorphenylazopyrimidin, Smp.: 219-221°C.

5 4.) 2,6-Diamino-4-(piperidin-1-yl)-5-p-chlorphenylazopyrimidin, Smp.: 199-201°C.

5.) 2,6-Diamino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-p-chlorphenylazopyrimidin, Smp.: 218-
220°C.

10 **2,5,6-Triamino-4-alkylaminopyrimidine (Hydrochloride)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung von 10 mmol des 2,6-Diamino-4-alkylamino-5-p-chlorphenylazopyrimidins
15 in Methanol (70 mL) und konz. Ammoniak (10 mL) wurde unter H₂-Atmosphäre in
Gegenwart des Katalysators Raney-Nickel (3.5 g) für 2 Tage in einer Schüttelapparatur
reduziert. Der Katalysator wurde unter Argon-Atmosphäre abfiltriert, und das Filtrat unter
Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung des p-
Chloroanilins mit Ether behandelt und der verbleibende Feststoff über Nacht mit
20 methanolischer HCl (10%, 50 mL) gerührt. Das Dihydrochlorid Salz wurde abgesaugt und
unter Vakuum im Exsikkator über KOH getrocknet.

Auf diese Weise wurden erhalten:

25 6.) 2,5,6-Triamino-4-diethylaminopyrimidin dihydrochlorid, Smp.: 138-142°C

7.) 2,5,6-Triamino-4-dibenzylaminopyrimidin dihydrochlorid, Smp.: 165-167°C

8.) 2,5,6-Triamino-4-(morpholin-4-yl)-pyrimidin dihydrochlorid, Smp.: 215-218°C
30 (Zersetzung)

9.) 2,5,6-Triamino-4-(piperidin-1-yl)-pyrimidin dihydrochlorid, Smp.: 238-242°C

- 10.) 2,5,6-Triamino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin trihydrochlorid, Smp.: 226-
230°C (Zersetzung)

2-Amino-4-alkylamino-6-(R⁴)-pteridine

5

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer kochenden Lösung aus 2,5,6-Triamino-4-alkylaminopyrimidin-dihydrochlorid salz
(5 mmol) in MeOH (20 mL) wurde eine Lösung aus des den Rest R⁴ enthaltenden
10 Arylglyoxalmonoxims (7.5 mmol) in MeOH (10 mL) zugetropft und diese Mischung für 3
Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Suspension oder Lösung
mit konz. Ammoniak auf pH 9-10 gestellt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit
Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus aus EtOH und DMF/H₂O
umkristallisiert.

15

Auf diese Weise wurden erhalten:

- 11.) 2-Amino-4-(dimethylamino)-6-phenyl-pteridin, Smp.: 247-250°C
- 20 12.) 2-Amino-4-(dimethylamino)-6-(4-methylphenyl)-pteridin, Smp.: 251-256°C
- 13.) 2-Amino-4-(dimethylamino)-6-(4-methoxyphenyl)-pteridin, Smp.: 280-284°C
(Zersetzung)
- 25 14.) 2-Amino-4-(dimethylamino)-6-methoxymethyl-pteridin, Smp.: 237-239°C
- 15.) 2-Amino-4-(diethylamino)-6-phenyl-pteridin Hydrat, Smp.: 203-205°C
- 30 16.) 2-Amino-4-(diethylamino)-6-(4-chlorphenyl)-pteridin Dihydrat, Smp.: 250-254°C
(Zersetzung)
- 17.) 2-Amino-4-(diethylamino)-6-(4-methoxyphenyl)-pteridin Hydrat, Smp.: 220-222°C

- 18.) 2-Amino-4-(diethylamino)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-pteridin Hydrat, Smp.: 182-
185°C
- 19.) 2-Amino-4-(dibenzylamino)-6-phenyl-pteridin Dihydrat, Smp.: 225-227°C
5
- 20.) 2-Amino-4-(dibenzylamino)-6-(4-chlorophenyl)-pteridin Dihydrat,
Smp.: 250-253°C
- 21.) 2-Amino-4-(dibenzylamino)-6-(4-methoxyphenyl)-pteridin, Smp.: 245-247°C
10
- 22.) 2-Amino-4-(dibenzylamino)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-pteridin Halbhydrat,
Smp.: 200-201°C
- 23.) 2-Amino-4-(di-n-propylamino)-6-phenyl-pteridin Trihydriat, Smp.: 177-178°C
15
- 24.) 2-Amino-4-(di-n-propylamino)-6-(4-chlorophenyl)-pteridin Trihydrat,
Smp.: 189-192°C (Zersetzung)
- 25.) 2-Amino-4-(di-n-propylamino)-6-(4-methoxyphenyl)-pteridin Hydrat,
20 Smp.: 207-210°C (Zersetzung)
- 26.) 2-Amino-4-(di-n-propylamino)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-pteridin Hydrat,
Smp.: 158-160°C
- 25 27.) 2-Amino-4-(morpholin-4-yl)-6-phenyl-pteridin Hydrat, Smp.: 224-227°C
(Zersetzung)
- 28.) 2-Amino-4-(morpholin-4-yl)-6-(4-chlorophenyl)-pteridin Hydrochlorid Hydrat,
Smp.: 252-254°C (Zersetzung)
30
- 29.) 2-Amino-4-(morpholin-4-yl)-6-(4-methoxyphenyl)-pteridin Hydrochlorid Hydrat,
Smp.: 238-240°C (Zersetzung)
- 30.) 2-Amino-4-(morpholin-4-yl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-pteridin Trihydrat,

Smp.: 218-220°C (Zersetzung)

31.) 2-Amino-4-(piperidin-1-yl)-6-phenyl-pteridin Dihydrat, Smp.: 209-211°C

5 32.) 2-Amino-4-(piperidin-1-yl)-6-(4-chlorophenyl)-pteridin Dihydrat,
Smp.: 245-247°C (Zersetzung)

33.) 2-Amino-4-(piperidin-1-yl)-6-(4-methoxyphenyl)-pteridin Hydrat,
Smp.: 211-214°C (Zersetzung)

10 34.) 2-Amino-4-(piperidin-1-yl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-pteridin Hydrochlorid
Dihydrat, Smp.: 238-241°C (Zersetzung)

15 35.) 2-Amino-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-6-phenyl-pteridin Halbhydrat,
Smp.: 245-247°C (Zersetzung)

36.) 2-Amino-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-6-(4-chlorophenyl)-pteridin Halbhydrat,
Smp.: 277-279°C (Zersetzung)

20 37.) 2-Amino-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-6-(4-methoxyphenyl)-pteridin Halbhydrat,
Smp.: 228-230°C (Zersetzung)

38.) 2-Amino-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-pteridin Dihydrat,
Smp.: 148-151°C (Zersetzung)

25 39.) 2-Amino-4-(pyrrolidin-1-yl)-6-(4-methoxyphenyl)-pteridin Dihydrat,
Smp.: 243-246°C (Zersetzung)

2-Amino-4-alkylamino-6-(R⁴)-5,6,7,8-tetrahydropteridine

30 Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung von zu reduzierenden Pteridins (3 mmol) in THF (25 ml) wurde mit PtO₂ (0.10 g)/H₂ katalytisch in einer Schüttelapparatur bewegt, bis die Wasserstoffaufnahme

beendet war. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand für mehrere Stunden unter Rühren mit methanolischer HCl behandelt. Die sich bildenden Kristalle wurden abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Exsikkator unter Vakuum getrocknet.

5

Auf diese Weise wurden erhalten:

40.) 2-Amino-4-(morpholin-4-yl)-6-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin
Hydrochlorid Halbhydrat, Smp.: 219-222°C

10

41.) 2-Amino-4-(morpholin-4-yl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin
Hydrochlorid Hydrat, Smp.: 168°C

15

42.) 2-Amino-4-(morpholin-4-yl)-6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropteridin Dihydrochlorid
Halbhydrat, Smp.: 200-203°C

43.) 2-Amino-4-(piperidin-1-yl)-6-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin
Trihydrochlorid Hydrat, Smp.: 170°C

20

44.) 2-Amino-4-(piperidin-1-yl)-6-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin
Trihydrochlorid Hydrat, Smp.: 218-220°C

45.) 2-Amino-4-(piperidin-1-yl)-6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropteridin Dihydrochlorid
Dihydrat, Smp.: 178-182°C

25

46.) 2-Amino-4-(di-n-propylamino)-6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropteridin Trihydrochlorid
Hydrat, Smp.: 115°C

30

47.) 2-Amino-4-(di-n-propylamino)-6-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin
Dihydrochlorid Dihydrat, Smp.: 120°C

48.) 2-Amino-4-(diethylamino)-6-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin
Dihydrochlorid Semihydrat, Smp.: 138°C

- 49.) 2-Amino-4-(cyclohexylmethylamino)-6-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropteridin Dihydrochlorid Hydrat, Smp.: 160°C

Die Hemmung der Aktivität gereinigter Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) durch
5 Verbindungen der allgemeinen Formel I kann wie folgt bestimmt werden.

Bei diesem Aktivitätsassay wird das bei der Bildung von NO durch gereinigte NOS anfallende Koprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Als Substrat der Enzymreaktion wird 3H-radiomarkiertes L-Arginin eingesetzt, das zu 3H-LCitrullin und NO umgesetzt wird.

10 Nach Beendigung der Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillation gemessene 3H-Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin, die ein direktes Maß für die Aktivität der NOS ist.

15 Das Grundmedium für die Durchführung der Enzymreaktion ist TE-Puffer (Triethanolamin, EDTA, pH 7,0).

Das Endvolumen jeder Inkubation beträgt 100 gl. Das Reaktionsgemisch wird erhalten, indem die folgenden 6 Komponenten auf Eis gemischt werden:

- 20
1. "REA-Mix" (pH 7,0), der Triethanolamin, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, EDTA, L-Arginin, Calmodulin und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) enthält;
 2. frisch zubereitete Stammlösung von β-Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, reduzierte Form (NADPH);
 - 25 3. (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-Biopterin-Dihydrochlorid Stammlösung (BH_4) oder - für Versuche ohne BH_4 - stattdessen TE-Puffer;
 4. gereinigte NO-Synthase aus Schweinekleinhirn oder aus Schweineleber;
 5. L-[2,3,4,5-³H]-Arginin-Hydrochlorid-Stammlösung (1,52,6 TBq/mmol);
 6. zu testende Substanz.

30 Die finalen Konzentrationen der Komponenten im Inkubationsvolumen von 100 gl sind: Triethanolamin 50 mM, EDTA 0,5 mM, CaCl_2 226 μM , MgCl_2 477 μM , L-Arginin 50 μM , Calmodulin 0,5 μM , FAD 5 μM , NADPH 1 mM, BH_4 (wenn zugesetzt) 2 μM , zu testende Substanz 100 μM .

Nach dem Mischen der Komponenten auf Eis wurde der Reaktionsansatz sofort in einem Wasserbad bei 37°C für 15 Minuten inkubiert. Zur Bestimmung der IC₅₀-Werte wurde in Gegenwart von 5kU/ml Catalase und für 45 Minuten inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit wurde die Reaktion durch Zugabe von 900 gl eiskaltem "Stoppuffer" (20 mM Natriumacetat, 2 mM EDTA, pH 5,5) abgestoppt und der Ansatz (Gesamtvolumen jetzt 1,0 ml) auf Eis gestellt. Zur Abtrennung des nicht umgesetzten ³H-L-Arginins wurde das Gemisch auf eine Ionenaustauschersäule mit 0,8 ml Dowex AG 50 WX-8 (100-200 mesh) gegeben, die zuvor mit 2 ml Stoppuffer gespült und äquilibriert wurde. Nach dem Auftragen der Probe wurde die Säule zweimal mit je 1 ml Wasser eluiert. Der Durchlauf der Probe und das Eluat wurden in Szintillationsgefäßen aufgefangen und gereinigt (Gesamtvolumen 3 ml). Zu den 3 ml wäßriger Meßlösung wurden 9 ml Szintillator-Lösung gegeben und die homogene Mischung wurde in einem Flüssigszintillationszähler Tricarb 2500 TR (Packard) 1 Minute pro Probe gemessen. Die mit der zu testenden Substanz gefundene Aktivität wurde in Prozent der Aktivität der Kontrolle angegeben. Jede Substanz wurde in einer Konzentration von 100 µM in Anwesenheit von 2 µM Tetrahydrobiopterin auf antagonistische Wirkung sowie in Abwesenheit von Tetrahydrobiopterin auf agonistische Wirkung auf die NOS getestet.

Alle Inkubationen wurden in Triplikaten angesetzt. Jeder Versuch wurde dreimal mit verschiedenen Enzympräparationen wiederholt. Einige Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

	Beispiel	Restaktivität (% of V _{max})	IC ₅₀ (µM)
25	11	92±11	-
	12	15±7	75
	13	13± 4	74
	15	75± 3	-
	16	42±10	-
30	17	2± 0.1	45
	18	23±4	-
	19	0± 0.05	3
	20	0	3,5
	21	0± 0.05	5
35	22	0	2
	23	77±16	-
	24	7±4	-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	Beispiel	Restaktivität (% of V _{max})	IC ₅₀ (μM)
5	25	25±12	-
	26	0	39
	27	41± 8	82
	28	3±1,5	-
	29	5± 0,1	34
	30	5±3	-
10	31	0± 0,05	62
	32	3±1	-
	33	7± 0,2	50
	34	0	44
	35	83± 1	-
15	36	64±9	-
	37	84± 5	-
	38	99±16	-
	39	30±5	-
	40	66±14	-
20	41	68±11	-
	42	51±3	-
	43	0	13
	44	0	42
	45	0	6
25	46	8±0,05	-
	47	0	34
	48	0	8
	49	0	5

Ferner wurden die relativen Selektivitäten der Antipterin-Hemmstoffe auf die drei bekannten humanen NOS-Isoformen gemessen. Dabei wurden die IC₅₀-Werte für NOS-II/NOS-I und NOS-III/NOS-I gebildet (vergl. Tabelle 2).

Die Daten zeigen, daß die Substanzen für die Hemmung von NOS-I eine erhöhte Selektivität gegenüber NOS-II und eine erhöhte Selektivität gegenüber NOS-III aufweisen.

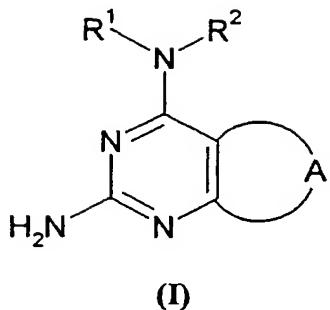
Tabelle 2

Substanz Beispiel	NOS Isoform	Aktivität (% von Kontrolle)	IC ₅₀ (µM)	Verhältnis NOS-II/I	Verhältnis NOS-III/I
21	NOS-I	27 ± 1	18.7	21.3	5.3
	NOS-II	81 ± 6	400 ^a		
	NOS-III	68 ± 2	100		
45	NOS-I	0 ± 0	22.0	3.7	0.6
	NOS-II	50 ± 2	81.5		
	NOS-III	11 ± 1	14.2		
46	NOS-I	1 ± 0,1	18.7	10.7	2.9
	NOS-II	68 ± 1	200 ^a		
	NOS-III	27 ± 0,2	53.4		
47	NOS-I	0 ± 0,1	7,4	33.8	8.6
	NOS-II	78 ± 0,4	250 ^a		
	NOS-III	31 ± 3	63.6		
48	NOS-I	2 ± 0	41.5	7.2	1.1
	NOS-II	74 ± 4	300 ^a		
	NOS-III	27 ± 1	45.4		
49	NOS-I	0 ± 0,1	4,9	40.8	7.3
	NOS-II	78 ± 6	200 ^a		
	NOS-III	18 ± 1	36		

5 ^a Bis zu 300 µM keine vollständige Enzymhemmung (IC₅₀ Werte extrapoliert).

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I



in der

10 A für eine Verbrückung der Form



steht

15 R¹ für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Alkylaryl oder Arylalkyl steht, wobei die organischen Reste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können,20 R² unabhängig von R¹ für Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Alkylaryl oder Arylalkyl steht, wobei die organischen Reste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können,

R¹ und R², zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 3-8gliedrigen Ring bilden können, der wahlweise 0, 1 oder 2 weitere Heteroatome aus der Reihe N, O,

S enthalten kann, und der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert ist,

R³ für Wasserstoff, -CO-Alkyl, -CO-Alkylaryl oder -CO-Aryl steht,

5

R⁴ für Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Alkylaryl, Arylalkyl, -CO-O-Alkyl, -CO-O-Aryl, -CO-Alkyl -CO-Aryl steht, wobei die organischen Reste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können,

10

R⁵ unabhängig von R³ für Wasserstoff, -CO-Alkyl, -CO-Alkylaryl oder -CO-Aryl steht,

15

R⁶ für -F, -OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-Phenyl, -O-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-CO-Aryl, -NR⁸R⁹, Oxo, Phenyl, -CO-(C₁-C₅)-Alkyl, -CF₃, -CN, -CONR⁸R⁹, -COOH, -CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, -CO-O-Aryl, -S(O)_n-(C₁-C₅)-Alkyl, -SO₂-NR⁸R⁹ steht,

R⁷ unabhängig von R⁶ eine der Bedeutungen von R⁶ hat,

20

R⁸ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R⁹ für Wasserstoff, Alkyl oder Aryl steht,

25

in allen ihren stereoisomeren und tautomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze, Hydrate, und Ester.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

30

R¹ für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder (C₁-C₃)-Alkylaryl oder Arylalkyl steht, wobei die Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten R⁶ substituiert sein können,

R² unabhängig von R¹ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder (C₁-C₃)-Alkylaryl steht, wobei die Alkyl-reste durch einen oder mehrere Substituenten R⁶ substituiert sein können,

5 R¹ und R², zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 3-8 gliedrigen Ring bilden können, der wahlweise 0, 1 oder 2 weitere Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthalten kann und der gegebenenfalls mit ein oder mehreren Resten R⁶ substituiert ist,

R³ für Wasserstoff, -CO-(C₁-C₇)-Alkyl, -CO-(C₁-C₃)-Alkylaryl oder -CO-Aryl steht,

10

R⁴ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, Aryl oder (C₁-C₃)-Alkylaryl, -CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, -CO-O-Aryl, -CO-(C₁-C₅)-Alkyl oder -CO-Aryl steht, wobei die Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten R⁷ substituiert sein können,

15

R⁵ unabhängig von R³ eine der Bedeutungen von R³ hat,

R⁶ für -F, -OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-Phenyl, -O-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-CO-Aryl, -NR⁸R⁹, Oxo, Phenyl, -CO-(C₁-C₅)-Alkyl, -CF₃, -CN, -CONR⁸R⁹, -COOH, -CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, -CO-O-Aryl, -S(O)_n-(C₁-C₅)-Alkyl, -SO₂-NR⁸R⁹ steht,

20

R⁷ unabhängig von R⁶ eine der Bedeutungen von R⁶ hat,

R⁸ für Wasserstoff oder (C₁-C₅)-Alkyl steht,

25

R⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₅)-Alkyl oder Phenyl steht,

30

Aryl für Phenyl, Naphtyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₅)-Alkyl, Phenyl, -OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, -NR⁸R⁹, -NO₂, -CO-(C₁-C₅)-Alkyl, -CF₃, -CN, -CONR⁸R⁹, -COOH, -CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, -S(O)_n-(C₁-C₅)-Alkyl, -SO₂-NR⁸R⁹ substituiert sein können,

Heteroaryl für einen 5- bis 7-gliedrigen ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrerer Heteroatome aus der Reihe O, N, S enthält,

n für 0, 1 oder 2 steht,
in allen ihren stereoisomeren und tautomeren Formen und Mischungen davon in allen
5 Verhältnissen und ihre physiologisch verträglichen Salze, Hydrate und Ester.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

- R¹ für Wasserstoff, (C₂-C₄)-Alkyl, das durch einen oder mehrere Substituenten R⁶
10 substituiert sein kann oder (C₁-C₂)-Alkylaryl,
R² für (C₂-C₄)-Alkyl, das durch einen oder mehrere Substituenten R⁶ substituiert sein
kann, Cyclohexylmethyl oder (C₁-C₂)-Alkylaryl steht,
15 oder R¹ und R² zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-7-gliedrigen Ring
bilden, der wahlweise kein oder ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O, S enthält,
R³ für Wasserstoff, -CO-(C₁-C₃)-Alkyl oder -CO-Aryl,
20 R⁴ für Aryl, (C₁-C₅)-Alkyl oder -CO-O-Aryl, die jeweils durch einen oder mehrere
Substituenten R⁷ substituiert sein können,
R⁵ für Wasserstoff,
25 R⁶ für -OH, -O-(C₁-C₃)-Alkyl, -NR⁸R⁹ oder -COOH,
R⁷ für -OH, (C₁-C₁₀)-Alkyloxy, Phenoxy oder Oxo,
Aryl für Phenyl, Thiophenyl, Furyl oder Pyridyl, die durch einen oder mehrere
30 Substituenten aus der Reihe (C₁-C₃)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₃)-Alkyloxy und (C₁-
C₂)-Alkylendioxy substituiert sein können, steht, und
R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

in allen ihren stereoisomeren und tautomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen und ihre physiologisch verträglichen Salze, Hydrate und Ester.

4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

5

R¹ für Arylmethyl und

R² für Arylmethyl oder Cyclohexylmethyl steht

10 oder R¹ und R² zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morphin-, Dimethylmorpholin-, Thiomorpholin, oder N-(C₁-C₂)-Alkylpiperazin-Ring bilden,

R³ für Wasserstoff,

15

R⁴ für Aryl oder 1,2-Dihydroxypropyl,

R⁵ für Wasserstoff

20 R⁶ für -OH, -O-(C₁-C₃)-Alkyl, -NR⁸R⁹ oder -COOH,

R⁷ für -OH, Decyloxy und Phenoxy,

Aryl für Phenyl, das durch einen oder mehrere Substituenten aus der Reihe (C₁-C₃)-Alkyl, Halogen und (C₁-C₃)-Alkyloxy und (C₁-C₂)-Alkylendioxy substituiert sein kann, steht, und

R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

30 in allen ihren stereoisomeren und tautomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen und ihre physiologisch verträglichen Salze, Hydrate und Ester.

5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, die Tetrahydropteridine sind, worin R⁴ für Aryl, (C₁-C₅)-Alkyl oder -CO-O-Aryl, die jeweils durch einen oder mehrere Substituenten R⁷ substituiert sein können, steht.

5 6. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, die Pteridine sind, worin R¹ und R² Alkyl und/oder Aryl sind oder worin R¹ Wasserstoff und R² Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl bedeuten, und worin R⁴ für Aryl, (C₁-C₅)-Alkyl oder -CO-O-Aryl, die jeweils durch einen oder mehrere Substituenten R⁷ substituiert sein können, steht.

10 7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 neben den üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen.

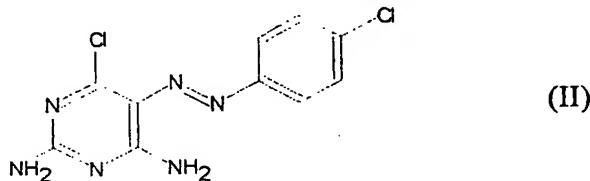
15 8. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Therapie und Prophylaxe von Schlaganfällen, pathologischen Blutdruckabfällen, insbesondere beim septischen Schock und bei der Krebstherapie mit Cytokinen, Colitis Ulcerosa, Transplantatabstoßungsreaktionen, Nephritiden, Reperfusionsschäden, Infarkt-schäden, Kardiomyopathie, Morbus Alzheimer, Epilepsie, Migräne und Neuritiden unterschiedlicher Ätiogenese.

9. Arzneimittel nach Anspruch 7 als Hemmstoff der NO-Synthase.

20 10. Verwendung des Arzneimittels nach Anspruch 9 für diagnostische Zwecke.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, indem man

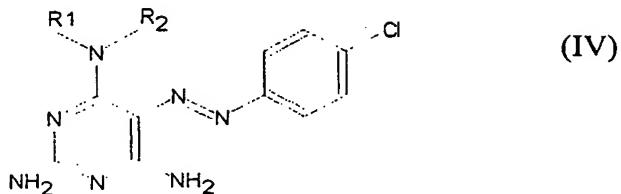
25 eine Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III

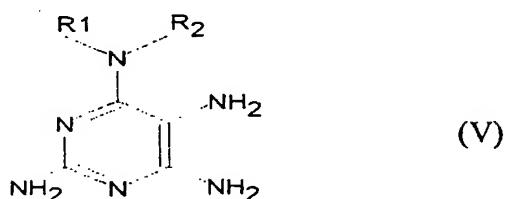


zu einer Verbindung der Formel IV



umsetzt und diese durch katalytische Hydrierung in eine Verbindung der Formel V

10



15

überführt, welche mit einer Verbindung der Formel VI

20

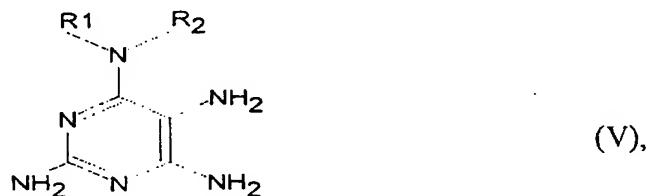


zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird, welche durch geeignete Derivatisierung, bevorzugt Acylierung, in die gewünschte Verbindung der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salze, Hydrate, Ester und Addukte überführt werden kann, und worin die Substituenten die in den Ansprüche 1 bis 3 genannten Bedeutungen haben.

25

12. Verbindungen der Formel V

30



worin R¹ und R² die in Anspruch 1 definierte Bedeutung besitzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No

PCT/EP 00/08833

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07D475/08	A61K31/519	A61P9/00	C07D239/50
-------	------------	------------	----------	------------

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 900 913 A (WERNER ERNST) 7 April 1999 (1999-04-07) the whole document ----	1-12
Y	WO 94 14780 A (WELLCOME FOUND ;BIGHAM ERIC CLEVELAND (US); REINHARD JOHN FREDERIC) 7 July 1994 (1994-07-07) cited in the application page 22 -page 29; claims ----	1-12
A	DE 44 18 097 A (CASSELLA AG) 30 November 1995 (1995-11-30) the whole document & EP 0 760 818 A 12 March 1997 (1997-03-12) cited in the application ----	1-12
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2001

Date of mailing of the international search report

23/01/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No
PCT/EP 00/08833

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 44 18 096 A (CASSELLA AG) 30 November 1995 (1995-11-30) the whole document & EP 0 760 664 A 12 March 1997 (1997-03-12) cited in the application ----	1-12
X	DE 41 20 247 A (HENKEL KGAA) 24 December 1992 (1992-12-24) the whole document ----	12
P,X	WO 00 39129 A (WAER MARK JOSEPH ALBERT ; HERDEWIJN PIET ANDRE MAURITS M (BE); LEUV) 6 July 2000 (2000-07-06) the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte onal Application No

PCT/EP 00/08833

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0906913	A	07-04-1999	NONE		
WO 9414780	A	07-07-1994	AU	5704594 A	19-07-1994
			EP	0674627 A	04-10-1995
			JP	8504798 T	21-05-1996
			MX	9308199 A	31-01-1995
			US	5459158 A	17-10-1995
			ZA	9309480 A	19-06-1995
DE 4418097	A	30-11-1995	CA	2188267 A	30-11-1995
			WO	9532203 A	30-11-1995
			EP	0760818 A	12-03-1997
			JP	10500417 T	13-01-1998
DE 4418096	A	30-11-1995	WO	9531987 A	30-11-1995
			EP	0760664 A	12-03-1997
			JP	10504023 T	14-04-1998
			US	5902810 A	11-05-1999
DE 4120247	A	24-12-1992	NONE		
WO 0039129	A	06-07-2000	AU	3042900 A	31-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/08833

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 C07D475/08 A61K31/519 A61P9/00 C07D239/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 906 913 A (WERNER ERNST) 7. April 1999 (1999-04-07) das ganze Dokument ---	1-12
Y	WO 94 14780 A (WELLCOME FOUND ;BIGHAM ERIC CLEVELAND (US); REINHARD JOHN FREDERIC) 7. Juli 1994 (1994-07-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 22 -Seite 29; Ansprüche ---	1-12
A	DE 44 18 097 A (CASSELLA AG) 30. November 1995 (1995-11-30) das ganze Dokument & EP 0 760 818 A 12. März 1997 (1997-03-12) in der Anmeldung erwähnt ---	1-12
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12. Januar 2001

23/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte	onales Aktenzeichen
PCT/EP 00/08833	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 44 18 096 A (CASSELLA AG) 30. November 1995 (1995-11-30) das ganze Dokument & EP 0 760 664 A 12. März 1997 (1997-03-12) in der Anmeldung erwähnt ---	1-12
X	DE 41 20 247 A (HENKEL KGAA) 24. Dezember 1992 (1992-12-24) das ganze Dokument ---	12
P, X	WO 00 39129 A (WAER MARK JOSEPH ALBERT; HERDEWIJN PIET ANDRE MAURITS M (BE); LEUV) 6. Juli 2000 (2000-07-06) das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08833

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0906913	A	07-04-1999	KEINE		
WO 9414780	A	07-07-1994	AU	5704594 A	19-07-1994
			EP	0674627 A	04-10-1995
			JP	8504798 T	21-05-1996
			MX	9308199 A	31-01-1995
			US	5459158 A	17-10-1995
			ZA	9309480 A	19-06-1995
DE 4418097	A	30-11-1995	CA	2188267 A	30-11-1995
			WO	9532203 A	30-11-1995
			EP	0760818 A	12-03-1997
			JP	10500417 T	13-01-1998
DE 4418096	A	30-11-1995	WO	9531987 A	30-11-1995
			EP	0760664 A	12-03-1997
			JP	10504023 T	14-04-1998
			US	5902810 A	11-05-1999
DE 4120247	A	24-12-1992	KEINE		
WO 0039129	A	06-07-2000	AU	3042900 A	31-07-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADING TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)